

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE N°

696

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Victoria, Catherine LAPCHINE

Née le 26 janvier 1936 à Paris XIVe

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LA PLACE DES BIGUANIDES
DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE INFANTILE

Président : M. THIEFFRY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Victoria, Catherine LAPCHINE

Née le 26 janvier 1936 à Paris XIVe

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LA PLACE DES BIGUANIDES
DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE INFANTILE

Président : M. THIEFFRY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LA MOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — — (Pitié)	DOMART (A.)
— — — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Nématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHEL (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYEROU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma Mère.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549002_0026

A mon Beau-Père

A ma soeur, a mes neveux.

A Monsieur le Professeur THIEFFRY.

Qui m'a fait l'honneur de présider cette
thèse.

A Monsieur le Professeur LESTRADET.

Qui m'a inspiré ce travail et en a guidé
la réalisation.

A Monsieur le Docteur QUETIN

Qui a participé à l'expérimentation.

A mon Maître, Monsieur le Professeur MALLET.

A Monsieur le Professeur RIBIERE.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur LAZARD.

Monsieur le Docteur VIGUIE.

Monsieur le Professeur MOLLARET.

Monsieur le Docteur BACH.

Monsieur le Professeur ROSSIER.

Monsieur le Professeur MICHAUX.

Monsieur le Docteur SERINGE.

Monsieur le Docteur ROUX.

A Monsieur le Docteur HAAS.

A tous mes amis.

I N T R O D U C T I O N

Les premiers travaux concernant les Biguanidines furent entrepris en 192. Ce n'est qu'en 1955 qu'on tenta à nouveau de préciser le mode d'action et les effets cliniques d'autres dérivés guanidiques..

L'introduction en thérapeutique de la NN. Diméthylguanylguanidine a permis d'obtenir indiscutablement des résultats intéressants dans le traitement du diabète pléthorique de l'adulte, soit isolée soit associée à des Sulfamides Hypoglycémiants.. Leur utilisation dans le Diabète insulineprive (qui peut toucher un certain nombre d'adultes) est beaucoup plus discutée.

Les premiers essais effectués avec la Diméthylguanylguanidine en 1959 non plus sur des petits groupes pour lesquels l'interprétation est difficile mais sur un contingent plus important d'enfants diabétiques avaient montré une très légère diminution des besoins insuliniques d'ailleurs temporaire, mais par contre aucune action sur l'instabilité de certain de ces diabètes.

L'introduction dans la thérapeutique d'un autre Biguanide le Phényléthylbiguanide instantané-retard dont l'action biologique serait légèrement différente, justifiait une nouvelle tentative effectuée dans les conditions de contrôle satisfaisantes ;

Nous avons donc effectué au cours de l'année 1966 une étude portant sur 24 enfants diabétiques régulièrement suivis et de façon prolongée par la même équipe médicale à l'établissement pour jeunes diabétiques de Niort.

L'étude a porté sur deux groupes, traités avec de l'insuline. L'un comportant 12 enfants présentant, 6 un diabète instable et 6 un diabète stable ; recevant du 1316 AN. (lot 1.070) comprimés dosés à 25 mg. à raison de deux comprimés par jour un le matin et un le soir ;

Chaque groupe de 6 étant étudié simultanément avec un autre groupe identique recevant des Placébos.

Nous nous sommes proposés essentiellement à préciser deux points :

1 - L'adjonction à l'insuline de Biguanide, pouvait-elle modifier de façon significative les besoins en insuline ?

2 - Et surtout cette adjonction amènerait-elle une amélioration dans le contrôle de la maladie et surtout diminuerait-elle la fréquence des hypoglycémies et des accidents de cétose dans le groupe des diabétiques instables ?

Les résultats de cette étude sont les suivants :

A la dose utilisée à savoir 50 mg. par jour.

La tolérance de la PHENYLETHYLDIGUANIDE a été excellente. Tant sur le plan clinique, aucun accident digestif que sur le plan biologique : les tests hépatiques n'ont subi aucune modification après le traitement.

En ce qui concerne l'effet sur les besoins en insuline : on a assisté à une très légère baisse dans le groupe traité par rapport au groupe recevant des Placebos.

En réalité cette différence est minime et à peine significative...

Enfin et surtout sur le plan qui nous intéressait le plus : cette adjonction de PHENYLETHYLBIGUANIDE n'a donné aucune modification concernant la stabilisation du diabète : le nombre des accidents d'hypoglycémies et de cétooses légères n'a subi aucune réduction de fréquence...

Au total nos conclusions rejoignent celles que l'on avait tirées des études effectuées sur la METHYLBIGUANIDE.

Si la tolérance est excellente et s'il existe effectivement une possibilité d'action sur la réduction du dosage insulinique, l'absence complète d'effet (du moins aux doses employées) sur la stabilité et la fréquence des accidents de cétoose, ne permet guère d'envisager une adjonction systématique de cette médication dans le traitement habituel du diabète infantile instable.

Les premiers travaux concernant les Biguanides furent entrepris vers 1921..

La Syntaline fut isolée en 1921 par Franck, mais ce médicament sera bientôt abandonné en raison de sa grande toxicité (accidents hépatiques et rénaux).

Les recherches ne reprirent que vers 1957. (Ungar, Friedman, Shapiro, Pomeranze, Fujy, et Mouratoff).

De nombreux produits actifs et non toxiques furent présentés.

L'un fut commercialisé en ALLEMAGNE sous le nom de :

Butyl Biguanide ou W. 37 et

Deux furent commercialisé en FRANCE :

Diméthyl Biguanide L.A. 6.023.

Phényl Ethyl BIGUANIDE ou Phenformine ou DBI. (x)

Cependant après de nombreuses expérimentations le mode d'action exact de ces Biguanides demeure encore mystérieux.

Une récapitulation de ces résultats a été présentée par (Perrault Klotz) en 1965 sur les différentes hypothèses proposées.

Les Biguanides ont un effet Anti-diabétique. On ne peut dire qu'ils sont hypoglycémiants car pour obtenir un tel effet chez l'animal il faut utiliser des doses très élevées qui sont inutilisables en clinique car toxiques.

Chez le sujet sain ayant un régime normal la glycémie ne baisse pas elle ne baissera que chez certains diabétiques.

Le mode d'action exact demeure inconnu.

1 - Les Biguanides ne stimulent pas le Pancréas alors que les Sulfamides hypoglycémiants agissent au niveau de celui-ci.

Le pouvoir hypoglycémiant des Biguanides, qu'ils possèdent à forte dose, n'est pas influencé après pancréatectomie.

2 - La glycolyse intra-cellulaire serait stimulée (la Dyméthyl Biguanide n'aurait pas cette action) Meyer Sterne, Sadow, Steiner, Williams).

Ce serait une accélération de la conversion du Glucose-6-Phosphate en Pyruvate et Lactate.

Le Glucose pénétrerait à l'intérieur de la cellule et entraînerait une baisse de la glycémie.

En l'absence d'insuline cette action n'existerait qu'à très forte dose..
La présence d'insuline semble nécessaire aux doses thérapeutiques pour favoriser
(x) Insoral + Insoral

l'entrée du glucose dans la cellule.

Pour Pessmann la Phenformine inhiberait la respiration liée au Succinate et aux substrats du DPN.

D'après Butterfield et Sterne les Biguanides réactiveraient l'insuline.

a - Pour Butterfield

Elles agiraient au niveau des tissus en augmentant la perméabilité cellulaire.

b - Pour Sterne

Elles agiraient sur les liaisons anormales des globulines avec l'insuline.

Williams, Walker Renold penseraient à une action sur le débit hépatique du glucose..

D'autres actions intéressantes des Biguanides ont été récemment découvertes.

Ainsi une action anorexiante chez le diabétique obèse aurait été notée.

Une action anti-lipidogène aurait été découverte par Longscope et Williams, Bergen, NORTON Lambert.

Une action fibrinolytique a été suggérée par Fearnley Chacrabarti chez des malades non diabétiques atteints de lésions ischémiques du coeur et des membres inférieurs.

Butterfield aurait noté une amélioration de deux rétinopathies diabétiques.

Les indications thérapeutiques de ces Biguanides ont été précisées par Deuil et Cremer.

Leur indication majeure est très voisine de celles des Sulfamides hypoglycémiants.

Diabète du sujet de plus de quarante ans.

Diabète pléthorique ou méta-pléthorique datant de moins de cinq ans ;

Les BIGUANIDES peuvent être prescrites en association avec les Sulfamides ; une certaine synergie d'action des deux produits ayant été notée par les auteurs anglo-saxons.

En remplacement des Sulfamides lorsque ceux-ci ont épuisé leurs effets.

En association à l'insuline.

Cependant des incidents d'intolérance digestive bénins furent notés :

Anorexie, nausées, gastralgies, diarrhées, vomissements.

Ainsi l'étude de la NN Diméthyl Guanyl Guanidine (LA 6.023) x mise au point et étudiée sur un plan pharmacologique par J. Sterne et D. Duval et en clinique par AZERAD et Lubetzki ;

l'absence de toxicité de ce produit aux doses thérapeutiques, la bonne tolérance, les quelques essais isolés chez des enfants et l'opinion favorable de François 1958 "La Diméthyl Guanidine permet de réduire parfois les doses très élevées d'insuline chez certains enfants diabétiques",

a conduit en 1959 Lostradet et Billaud à une expérimentation de ce produit
portant sur un grand nombre d'enfants (235) très régulièrement suivis dans les
centres de vacances de (L'Aide aux jeunes diabétiques).
Cette Etude a apporté certaines réponses aux différents problèmes posés. L'adjonction de NN. Diméthyl Guanyl Guanidine au traitement insulinique de ces enfants entraîna dans l'ensemble une très légère diminution des besoins en insuline, non influencée par la dose initiale.

Cependant cette action immédiate s'épuise au bout de quelques semaines.

Ces auteurs ne notèrent aucune amélioration de l'instabilité du diabète (pas de diminution du nombre des accidents d'hypoglycémie ou de cétose). D'autre part la tolérance du produit fut parfaite en dépit des doses importantes utilisées. Aucun trouble digestif ou rash cutané ne fut observé.

Récemment une nouvelle Biguanide à action retard fut étudiée. "La Phényl Ethyl Biguanide retard ou Phenformine instantanée retard".

Son action biologique est légèrement différente en raison de la libération progressive du produit : (Un comprimé ordinaire agit pendant six à huit heures alors qu'une capsule retard agit pendant quatorze heures).

(Radding Zimmerman).

L'action de la Phényl Ethyl Biguanide instantanée retard est plus régulière et plus prolongée que celle des autres Biguanides.

La tolérance digestive est meilleure que celle des dérivés antérieurement connus (Deuil, Cremer Deloux, 1964) (Plauchu, Piquet, Lachieze Rey).

Avec le nouvel espoir de pouvoir remplacer un jour l'insulinothérapie par un traitement actif per os dans le diabète infantile.

Nous avons repris l'étude des Biguanides et en particulier de la Phenformine instantanée retard en essayant de préciser l'action de ce produit sur le diabète infantile.

Nous nous sommes proposés de répondre à deux questions :

1 - L'adjonction au traitement par l'insuline de phényl éthyl biguanide instantanée retard pouvait-elle modifier et de façon significative les besoins en Insuline.

2 - Et surtout cette adjonction amènerait-elle une amélioration dans le contrôle du diabète et surtout diminuerait-elle la fréquence des accidents d'hy-poglycémie ou de cétose chez les enfants atteints de diabète instable.

CONDITIONS DE L'ETUDE

Nous avons choisi comme cadre :

L'établissement des Terrasses à Niort, Maison spécialisée pour jeunes diabétiques qui reçoit du mois de septembre au mois de juillet, une cinquantaine de garçons et filles de dix ans à dix sept ans.

Ces jeunes diabétiques y mènent une vie aussi proche que possible de la vie normale.

Ils suivent une scolarité en externat dans les (Ecoles, collèges, lycées de Niort).

Leur alimentation est bien équilibrée et conforme au régime d'enfants normaux de leur âge, sans restriction et sans excès glucidiques.

Ces enfants sont sous une surveillance médicale permanente.

Ils reçoivent un traitement insulinaire (Insuline ordinaire avec de l'insuline protamine zinc ou insuline au zinc sans protamine) qui ne comporte généralement qu'une seule injection quotidienne.

Les doses sont fixées chaque jour suivant les résultats des examens d'urines pratiqués trois fois par jour (glycosurie et acétonurie) de façon à ce que la glycosurie soit la plus faible sans entraîner d'accidents hypoglycémiques ou de cétose.

Ces doses varient aussi suivant les activités des enfants.

La période choisie de l'étude fut celle du printemps 1966 du 1er mai au 30 juin.

Le produit utilisé fut la :

Phényl Ethyl Biguanide Instantanée retard ou Phenformine instantané
retard (1316 AN lot 1070) DBI Retard

Présenté en comprimés dosés à vingt cinq milligrammes.

La dose administrée fut de deux comprimés par jour et par enfant, un le matin et un le soir.

Simultanément on utilisa des Placebos pour neutraliser le facteur psychologique de l'expérimentation d'un nouveau produit pharmaceutique.

Ni les enfants, ni les médecins et les infirmières qui administraient les comprimés ne pouvaient les différencier.

CHOIX DES SUJETS

Nous avons établi deux listes d'enfants comprenant garçons et filles.

L'une comprenant douze sujets considérés comme étant atteints de diabète stable :

La variation faible et lente des besoins en insuline permettant le maintien d'un bon état clinique avec des glycosuries modérées et une faible fréquence dans la survenue des accidents d'hypoglycémie ou de cétose.

L'autre groupe comprenant douze sujets présentant un diabète instable. Leurs besoins en insuline présentant des variations importantes avec passages fréquents et rapides de l'hypoglycémie à la cétose.

Nous avons donc procédé par tirage au sort pour départager les sujets qui auraient les comprimés :

A : de (1.316 AN lot 1.070) DBI R (x)

B : de Placebos

Il y avait deux listes :

Une première avec douze enfants recevant des comprimés de DBI R. dont six présentaient un diabète stable et six un diabète instable et une deuxième similaire d'enfants recevant des Placebos.

Nous avons en deux tableaux présenté les enfants : (1, 2,)

Ce sont des enfants âgés de dix à dix sept ans, dont l'ancienneté du diabète variait de deux à douze ans. Leur poids et leur taille se situant dans les normes des enfants de leur âge.

Les doses d'Insuline ont été régulièrement notées chaque jour : quinze jours avant, trente jours pendant et quinze jours après l'administration des comprimés.

I

Présentation
des 12 enfants
recevant de
L'INSORAL.

	Années	AGE Mois	Poids	Taille	Insuline par Kg. de poids	Ancienneté du Diabète en Années	Stabilité
53	14	6	39,3	1,44	1,37	6	Instable
55	15	1	45,5	1,41	1,01	12	"
78	17	5	57,6	1,69	1,04	8	"
85	12	11	43,8	1,59	0,95	4	"
86	13	9	50,9	1,59	0,86	3	"
99	10	6	38	1,39	1,26	5 $\frac{1}{2}$	"
56	13	3	42	1,47	0,71	2	Stable
61	14		52,1	1,53	0,76	5	"
62	15	9	53,6	1,51	1,15	6	"
67	14	11	52,6	1,59	0,79	4	"
69	15	12	59,9	1,49	1,40	9	"
98	14	2	34,7	1,45	0,69	2	"

Les doses d'insuline ont été régulièrement notées par enfant et par jour. jours
avant l'expérience, 30 jours pendant, 15 jours après.

II

Présentation
des 12 en-
fants rece-
vant du Pla-
cebo.

	AGE Années	Mois	Poids	Taille	Insuline par Kg. de poids	Ancienneté du Diabète en années	Stabilité
49	16		66,1	1 m. 67	1,11	4	Stable
57	16	2	55,3	1, 60	1,33	3	"
66	12	3	53,5	1, 56	1,12	4	"
74	12	4	55,3	1, 56	0,94	2	"
80	19	2	56,1	1, 71	1,06	3	"
83	12	4	38,1	1, 48	0,57	8	"
77	15	6	50	1, 60	1	5	Instable
87	15	9	47,4	1, 47	1,09	6	"
89	14	1	41	1, 50	1,36	5 $\frac{1}{2}$	"
92	15	8	52,3	1, 60	1,56	3 $\frac{1}{2}$	"
93	10	1	27,3	1, 23	1,60	5 $\frac{1}{2}$	"
103	12	6	46,6	1, 56	1,03	2	"

La moyenne des doses d'insuline a été calculée chaque jour pendant deux mois.

Pour les douze enfants recevant des comprimés : (A) DBIR.

Pour les douze enfants recevant des comprimés (B) Placebos.

Moyenne globale par jour.

Puis dans chaque groupe la moyenne quotidienne pour les six diabètes stables et pour les six diabètes instables.

Nous avons établi des courbes pour juger de la variation des moyennes quotidiennes pendant deux mois. (I, II, III,).

1 - Courbes des moyennes des douze sujets recevant des comprimés (A) (I) de DBIR et des douze sujets recevant des comprimés (B) de Placebo.

a - Quinze jours avant l'administration des comprimés :

La dose moyenne d'insuline était de :

48 unités pour les enfants (A) recevant du DBIR.

56 unités pour les (B) recevant des placébos.

b - Le premier jour de la prise des comprimés la dose était de :

53 unités pour les pour les (A) DBIR. Soit une augmentation de + 10 %.

59 unités pour les (B) soit une augmentation de 5 %.

c - Le dernier jour de la prise des comprimés

46 unités pour les (A) recevant du DBIR soit aucune variation

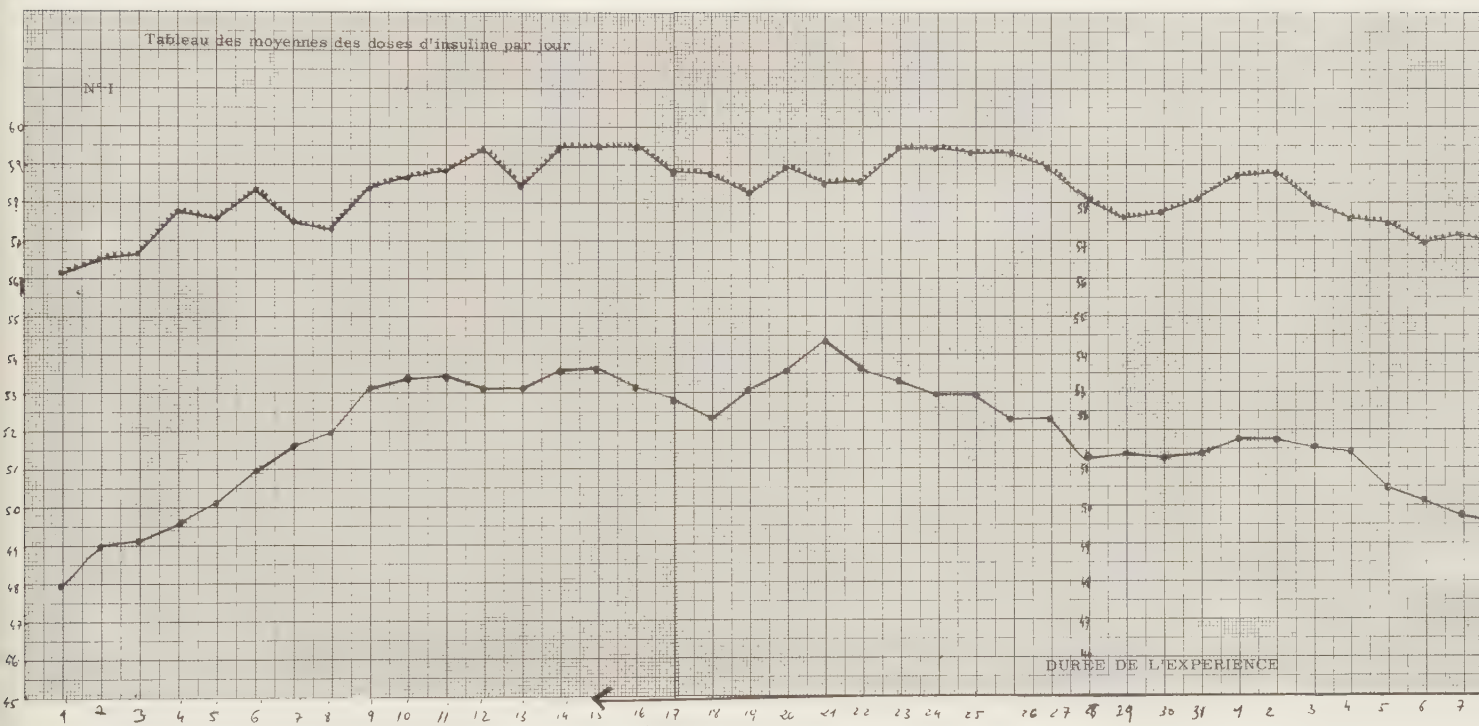
56,5 unités pour les (B) recevant des Placébos soit une diminution de - 4 %.

Quinze jours après l'expérience nous n'avions plus que onze sujets, recevant des comprimés de Placébos en faisant une translation de la courbe nous pouvons considérer que les doses d'insuline sont revenus à leur valeur initiale.

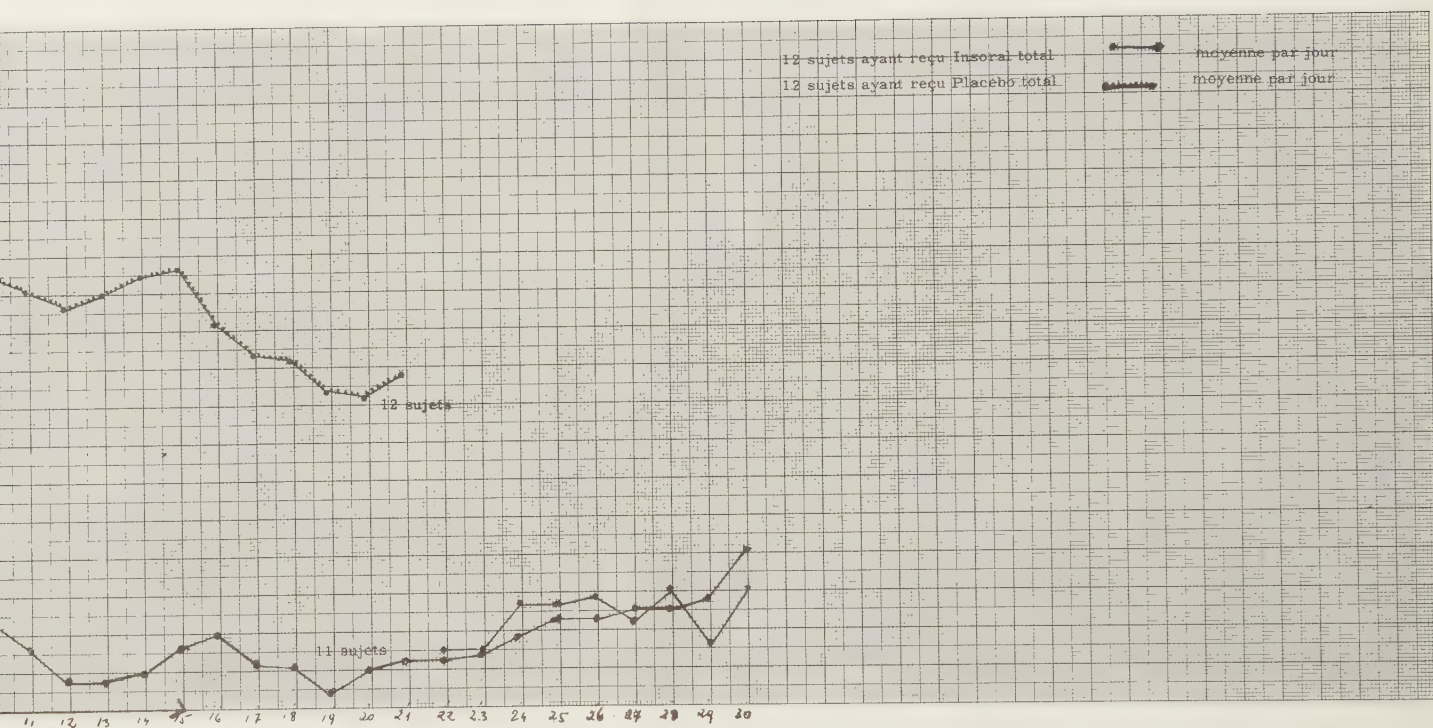
On s'aperçoit que dans l'ensemble la variation des deux courbes est parallèle et si l'on note une légère baisse de la moyenne des doses d'insuline, en fin d'administration des comprimés de DBIR. sur la courbe (A) cette moyenne reviendra à sa valeur initiale quinze jours après.

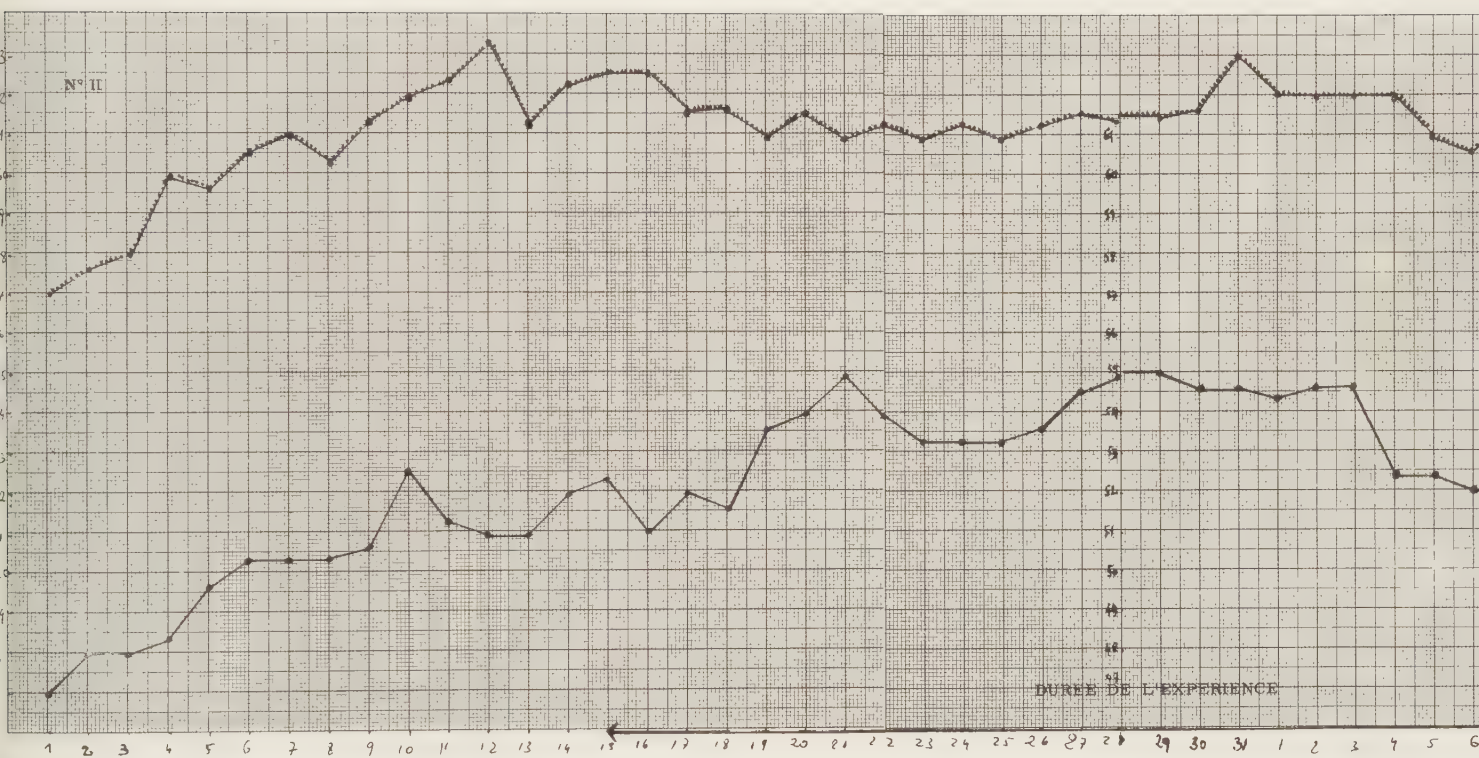
Tableau des moyennes des doses d'insuline par jour

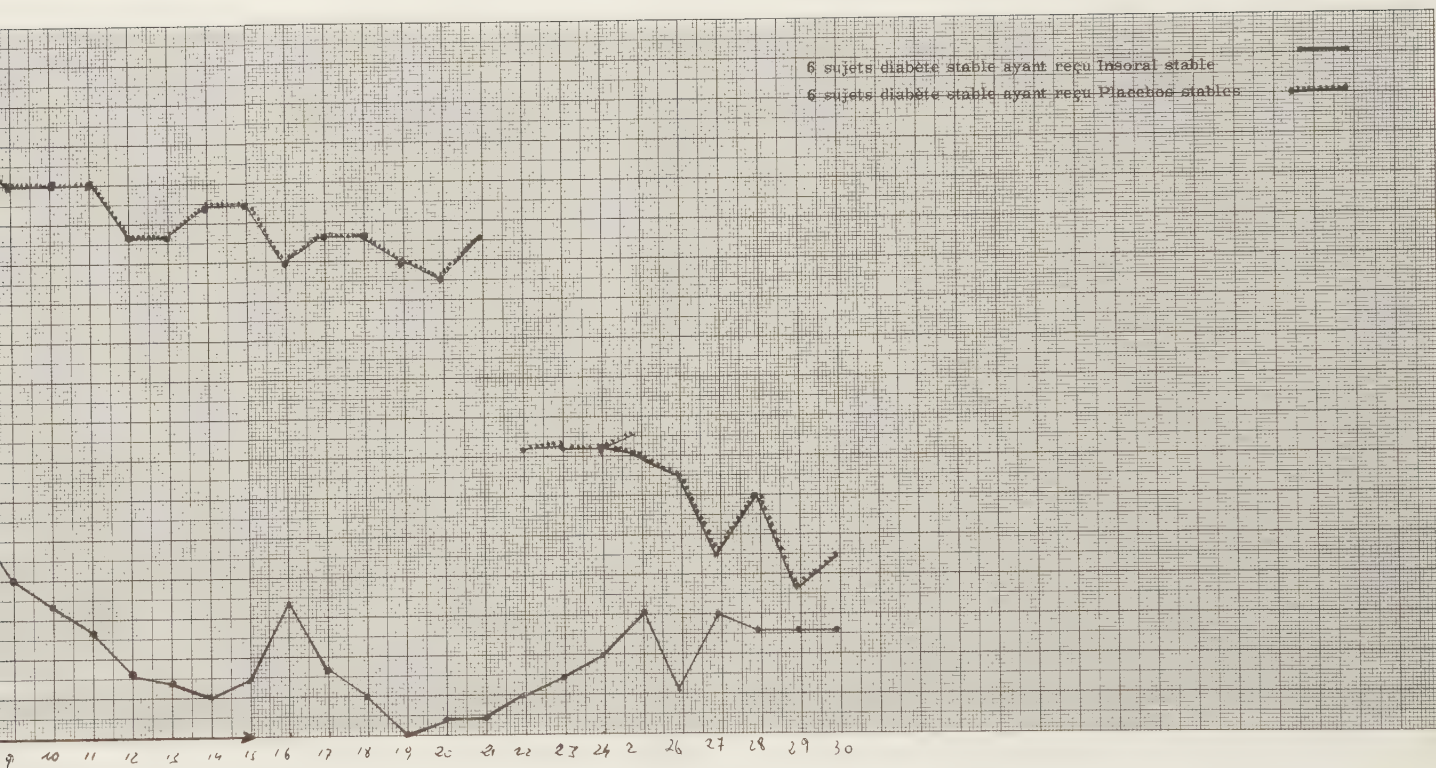
N°1



DURÉE DE L'EXPERIENCE







2 - Courbes des six enfants atteints de diabète stable recevant des comprimés (A) et des six recevant des Placébos, (II).

a - Quinze jours avant l'expérimentation des comprimés.

La dose moyenne d'Insuline était de :

47 Unités pour les enfants recevant des comprimés de D.B.I.R.

et 57 Unités pour les enfants recevant des comprimés de Placébo.

b - Le 1er jour de l'Expérimentation :

c - Le dernier jour de l'administration des comprimés :

La dose moyenne d'insuline était de :

47 unités pour les enfant recevant du DBIR soit aucune variation.

59 unités pour les enfants recevant des comprimés de placébo soit une augmentation de + 1 %.

d - Quinze jours après l'arrêt de l'administration des comprimés. En faisant une translation de la courbe des moyennes quotidiennes d'insuline des sujets recevant des comprimés de placébo (qui n'étaient plus qu'au nombre de cinq en fin d'étude au lieu de dix au début.

La moyenne a augmenté de 2 % pour les enfants recevant des comprimés de DBIR et diminué de - 1 % pour les enfants ayant reçu des Placébos.

Nous notons le parallélisme de ces deux courbes

Nous avons tracé les courbes des moyennes d'insuline quotidiennes des enfants atteints de diabète instable. (III)

a - Quinze jours avant l'administration des comprimés.

Dose moyenne quotidienne d'insuline.

49 unités pour les sujets recevant du DBIR

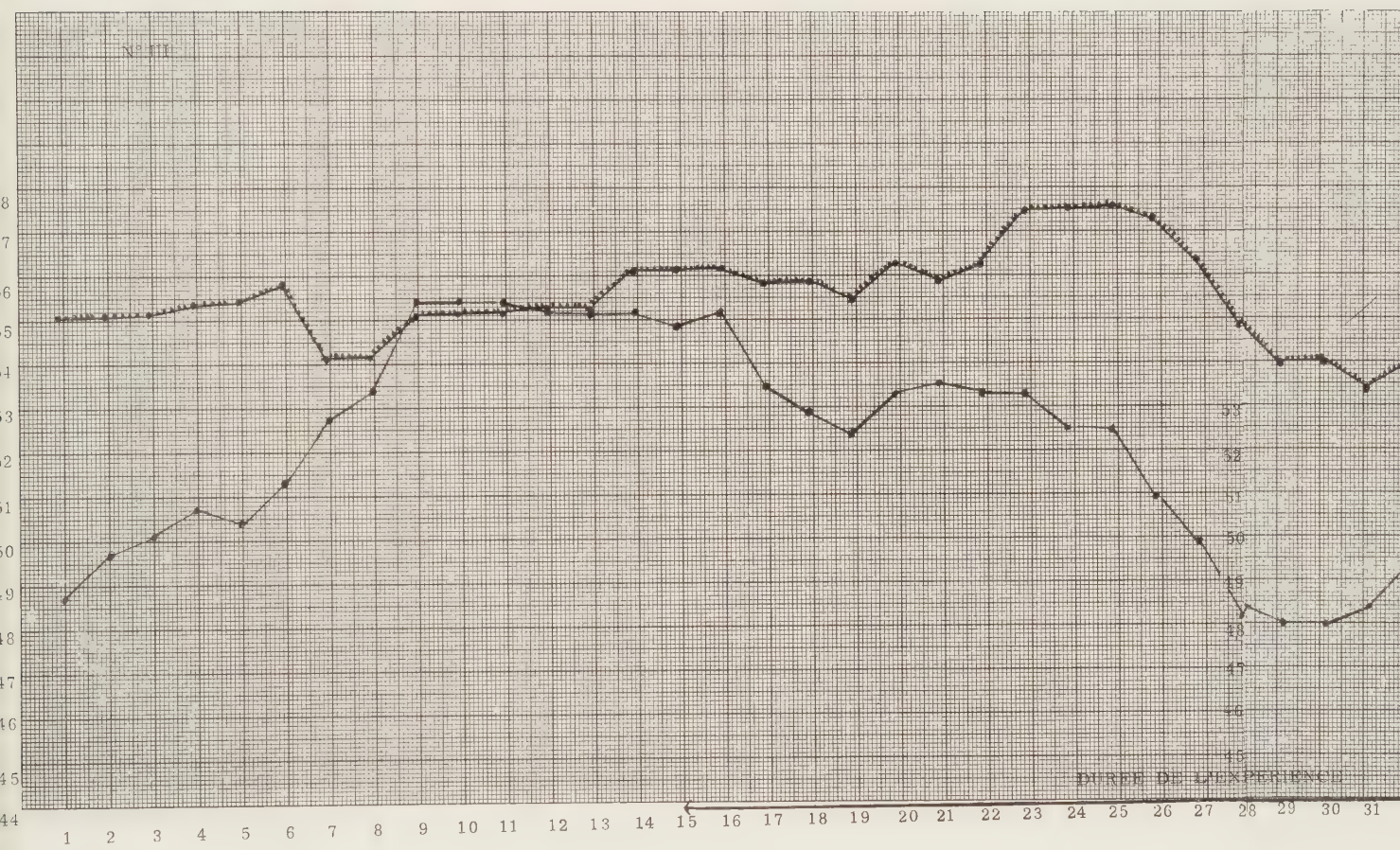
55 unités pour ceux recevant des placébos.

b - Le premier jour de l'expérimentation

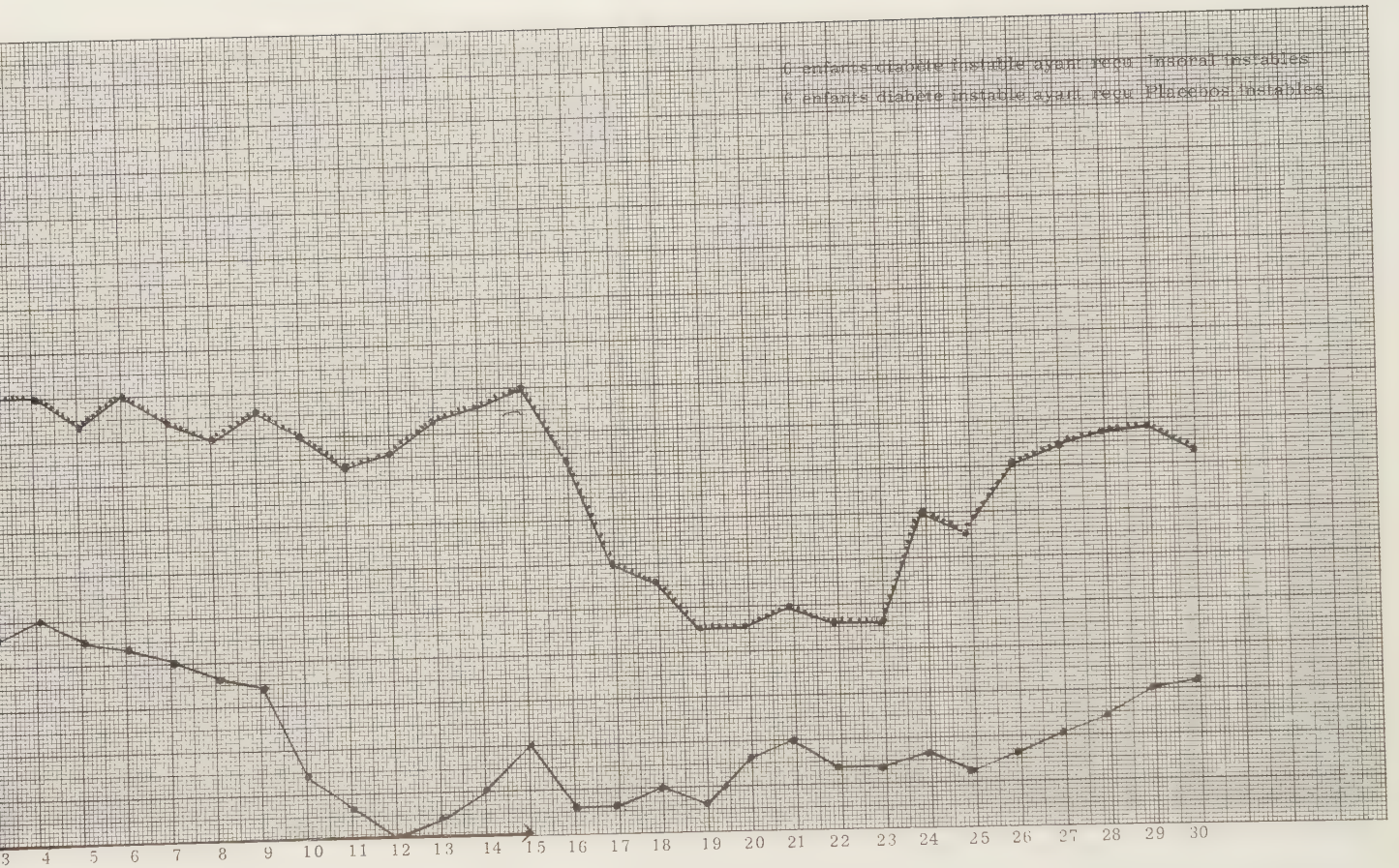
La moyenne d'insuline était de :

- 55 unités pour le DBIR soit une augmentation de + 12 %

- 56 unités pour les placébos soit une diminution de - 1 %.



0 enfants diabète instable ayant reçu Insagral instables
0 enfants diabète instable ayant reçu Placebos instables



c - Le dernier jour de la distribution des comprimés

La moyenne était de :

46 unités pour les sujets recevant du DBIR soit une diminution de
- 6 %

54 unités pour ceux recevant des placébos soit une diminution de -2 %

d - Quinze jours après la donnée des comprimés :

La moyenne quotidienne d'insuline était de :

47 unités pour les sujets recevant du DBIR, soit une diminution de
- 4 %

52 unités pour les enfants recevant des placébos, soit une diminution
- 5 %

Les variations des moyennes des doses d'insuline quotidiennes ont donc été très minimes au cours de notre expérience.

En comparant ces trois courbes à quatre courbes de variation des doses d'insuline pendant huit mois chez quatre enfants pris au hasard et ayant été suivis et traités dans les mêmes conditions aux Terrasses pendant l'année 1965-1966 avec uniquement de l'insuline. (IV).

Nous avons remarqué le même type de variation des doses d'insuline quotidiennes.

Les doses quotidiennes d'insuline de chaque enfant ont été notées quinze jours avant l'administration des comprimés puis quinze jours après.

Puis ces doses ont été reportées en unité par kilog. de poids sur des graphiques, 3, 4.

Nous avons calculé en pourcentage l'augmentation ou la diminution de ces doses par rapport aux chiffres initiaux, (tableaux : 3, 4, 5 et graphique V.

Le nombre des enfants ayant une hausse de leur dose d'insuline est de :

Un enfant du groupe ayant reçu du DBIR, et quatre du groupe ayant reçu des placébos pour une augmentation de 0 % à 10 %.

Deux enfants (DBIR), deux du groupe B (placébo) pour une augmentation de 10 % à 20 %.

VARIATIONS DES DOSES D'INSULINE PENDANT HUIT MOIS

CHEZ QUATRE ENFANTS

Diabétiques traités aux terrasses

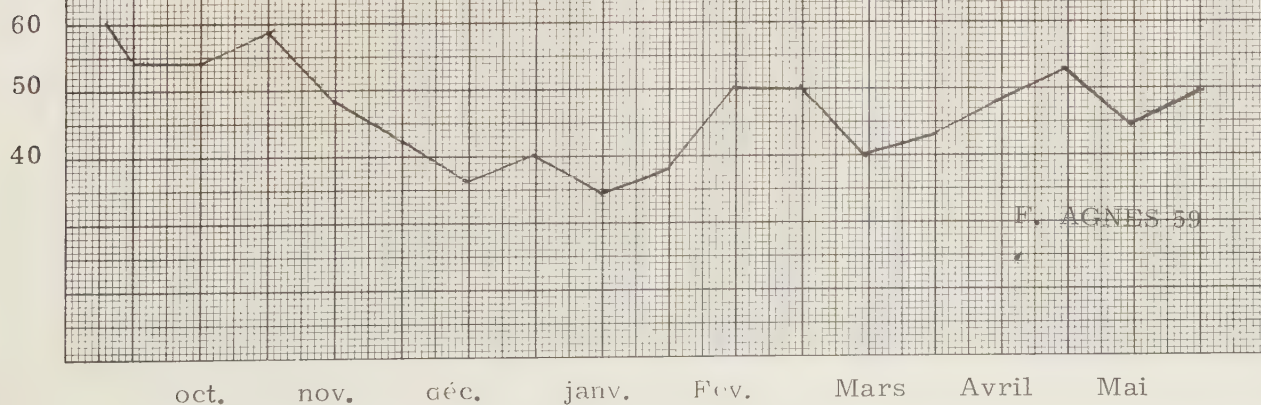
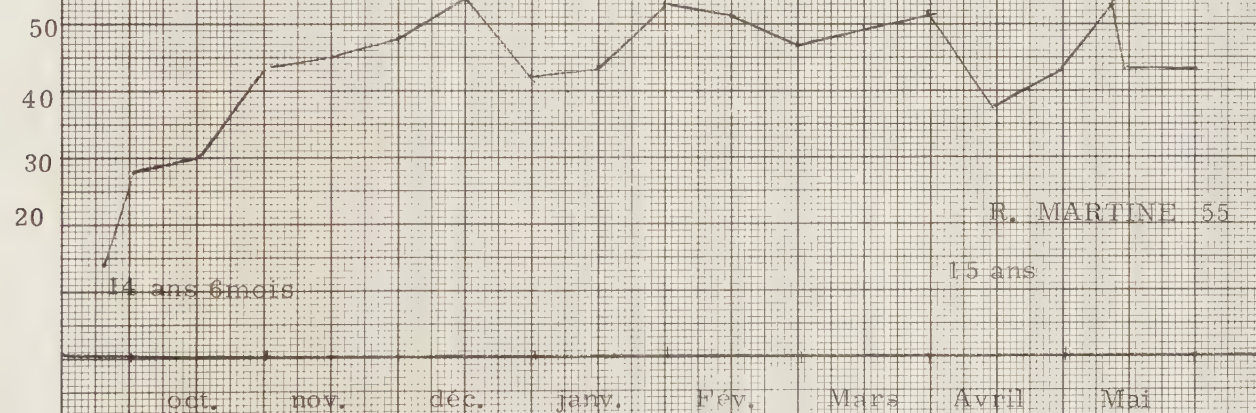
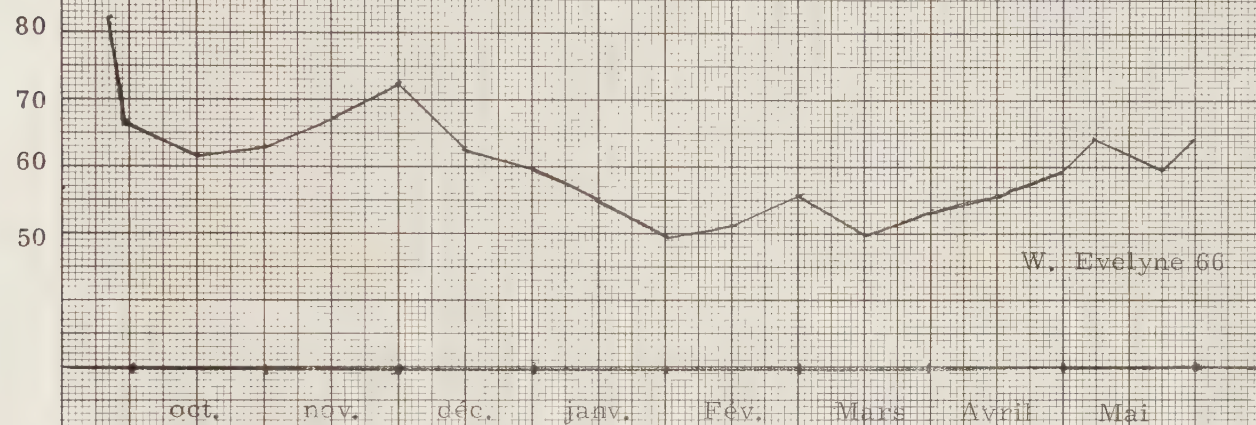
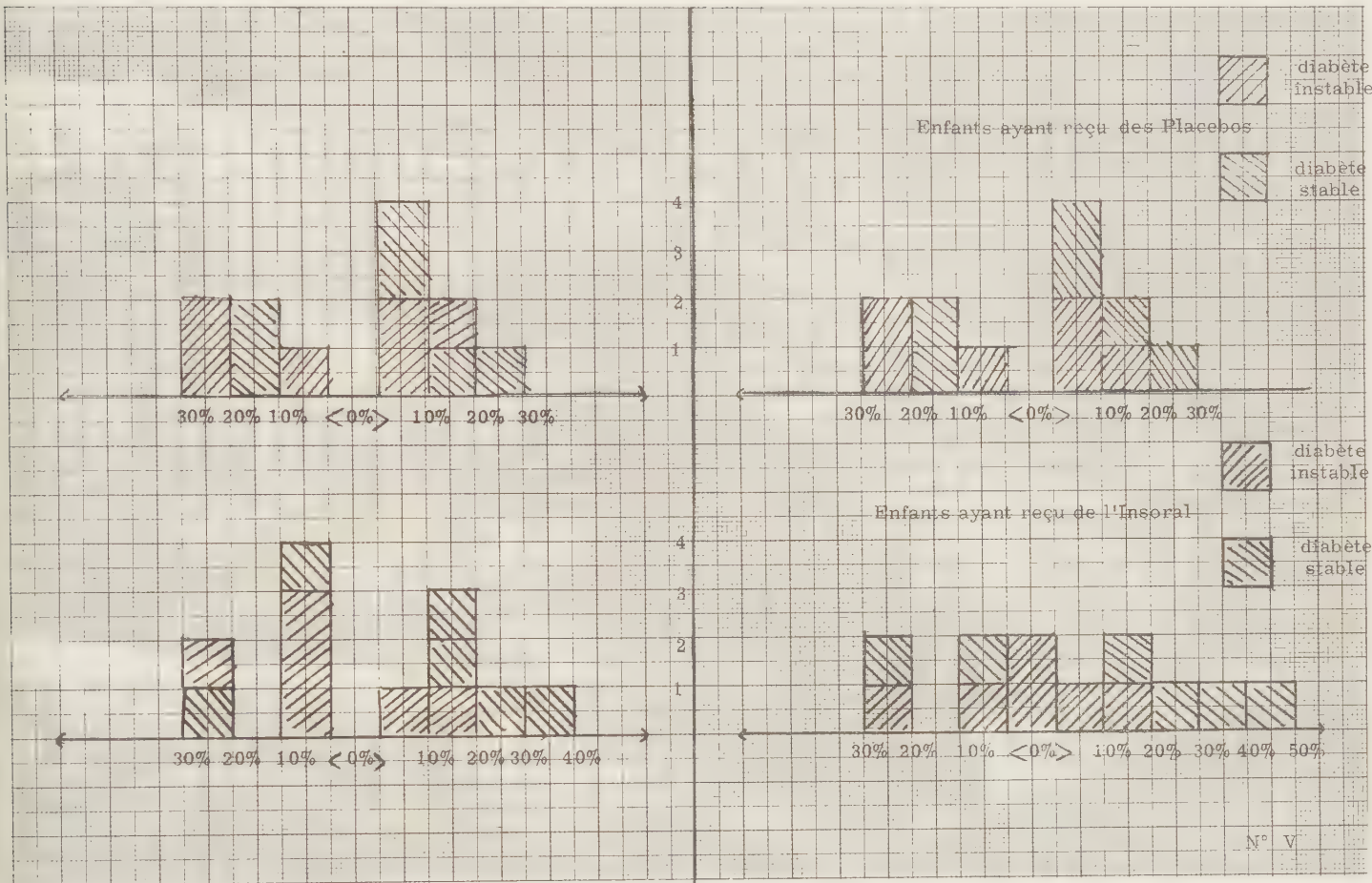


Tableau du nombre des enfants ayant subi une augmentation ou une diminution en pourcentage en fin d'expérience de leur dose initiale d'insuline en unités par kilog de poids.

Tableau du nombre des enfants ayant subi une augmentation ou une diminution en pourcentage en fin d'expérience de leur dose initiale d'insuline en unités.



	15 jours avant				1er jour expérience				Dernier jour d'expér.				15 jours après			
	Insulines	Poids kilos	Insulines U./Kg.		Insulines unités	Poids kilos	Insulines U./Kg.		Insulines Unités	Poids kilos	Insul. U./Kg.		Insulines Unités	Poids kilos	Insul. U./kg.	% U./kg et U.
56	30	42	0,71		28	42,6	0,65		26	42,6	0,61		34	42,6	0,79	> 10,1
61	40	52,1	0,76		48	53,5	0,89		42	52,1	0,80		50	51,9	0,96	> 20,8
62	62	53,6	1,15		60	53	1,13		52	52,7	0,98		46	52,8	0,87	< 24,3
67	42	52,6	0,79		48	51,7	0,92		52	52,8	0,98		48	52,7	0,90	> 12,2
69	84	59,9	1,40		90	60,7	1,48		80	60,7	1,31		76	60	1,26	< 10 %
98	24	34,7	0,69		38	34,8	1,09		30	34,8	0,86		38	34,7	1,09	> 36,6

Placébos

Diabète stable

	15 jours avant			1er jour expérience			Dernier jour d'expér.			15 jours après			% U./kg ↗ ↘
	Insul. Unités	Poids kilos	Insul. U./Kg.	Insul. Unités	Poids Kilos	Insul. U./Kg.	Insul. Unités	Poids Kilos	Insul. U./Kg.	Insul. Unités	Poids Kilos	Insul. U./kg	
77	50	50	1	48	51,2	0,93	52	50,9	1,02	54	51,6	1,04	↗ 3,7
87	52	47,4	1,09	52	46,7	1,11	50	48,4	1,03	50	46,3	1,07	↘ 1,8
89	56	41	1,36	66	41	1,60	68	43,6	1,55	66	43,7	1,51	↗ 0,9
92	82	52,3	1,56	76	52,3	1,45	70	51,9	1,34	62	53,4	1,16	↘ 25,7
93	44	27,3	1,61	30	26,6	1,12	30	27,7	1,08	32	27,5	1,16	↘ 27,9
103	48	46,3	1,03	54	45,9	1,61	54	44,8	1,20	52	44,9	1,15	↗ 10,4
	Insul. Unités	Poids kilos	Insul. U./Kg.	Insul. Unités	Poids Kilos	Insul. U./Kg.	Insul. Unités	Poids Kilos	Insul. U./Kg.	Insul. Unités	Poids Kilos	Insul. U./kg	% ↗ ↘

Insoral - Diabète instable
(Durée expérience avec Insoral)

	15 jours avant				1er jour expérience				Dernier jour expérience				15 jours après				% et
	Insulines Unités	Poids	Insul. Un. Kilo	Insul. unités	Poids	Insulines Unités kilo	Insul. unités	Poids	Insulines unités kilo	Poids	Insul. Unités	Poids	Insulines unités kilo	Poids	Insul. Unités	Poids	
53	54	39,3	1,37	62	39,300	1,57	54	40,3	1,33	40,3	54	40,3	1,33	40,3	54	40,3	< 2,9
55	46	45,5	1,01	54	47	1,14	40	46,3	0,86	46,3	46	46,1	0,99	46,1	46	46,1	< 1,9
78	60	57,6	1,04	62	57,6	1,07	52	55,3	0,94	55,3	46	57,1	0,80	57,1	46	57,1	< 2,3%
85	42	43,8	0,95	48	44,9	1,06	42	43,3	0,96	43,3	44	43,7	1,01	43,7	44	43,7	> 6,3
86	44	50,9	0,86	54	52,1	1,03	50	51,7	0,96	51,7	52	52,4	0,99	52,4	52	52,4	> 13,1
99	48	38	1,26	42	37,4	1,12	36	36,8	0,97	36,8	44	37,9	1,16	37,9	44	37,9	< 7,9

Placébos - Diabète instable
(Durée expérience avec placébo)

77	50	50	1	48	51,2	0,93	52	50,9	1,02	54	51,6	1,04	> 3,7
87	52	47,4	1,09	52	46,7	1,11	50	48,4	1,03	50	46,3	1,07	< 1,8
89	56	41	1,36	66	41	1,60	68	43,6	1,55	66	43,7	1,51	> 0,9
92	82	52,3	1,56	76	52,3	1,45	70	51,9	1,34	62	53,4	1,16	< 25,7
93	44	27,3	1,61	30	26,6	1,12	30	27,7	1,08	32	27,5	1,16	< 27,9
103	48	46,3	1,03	74	45,9	1,61	54	44,8	1,20	52	44,9	1,15	> 10,4

Tableau du nombre des enfants ayant subi une augmentation ou une diminution en pourcentage en fin d'expérience de leur dose initiale d'insuline en unités par kilo de poids.

	BAISSE						HAUSSE					
0 et 10 %	10% 20%	20% 30%	30% 40%	40% 50%		0 10 %	10% 20%	20% 30%	30% 40%	40% 50%		
3 1		1 2				1 2	1 1					
1	2	1				2	1 1	2 1	1			

Au-dessus diagonales : enfants recevant DBIR.

Au-dessous diagonales : enfants recevant placébos.

Tableau du nombre des enfants ayant subi une augmentation ou une diminution en pourcentage en fin d'expérience de leur dose d'insuline initiale en unités.

	BAISSE					%	HAUSSE					
0 10 %	10% 20%	20% 30%	30% 40%	40% 50%		0% 10%	10% 20%	20% 30%	30% 40%	40% 50%		
1 1		1 2				2 1	1 1					
1	1 2	1				2	1 1	1 1	1	1		

Deux du groupe A. Un du groupe B. Pour une augmentation de 20 % à 30 %.

Un du groupe A et zéro du groupe B pour une augmentation de 30 % à 40 %.

Six enfants ayant reçu des comprimés de DBIR et sept ayant reçu des comprimés de placébos ont subi une augmentation de leur dose d'insuline.

Le nombre des enfants pour lesquels nous avons noté une diminution de leur dose quotidienne d'insuline est de :

Quatre pour le groupe ayant reçu des comprimés de DBIR et un du groupe B ayant reçu des comprimés de placebo pour une diminution de 0 % à 10 %.

Aucun du groupe (A) Deux du groupe (B) pour une diminution de 10 % à 20 %.

Deux du groupe (A) et deux du groupe (B) pour une diminution de 20 % à 30 %.

Il y a donc six enfants ayant reçu des comprimés de DBIR et cinq ayant reçu des comprimés de Placébos pour lesquels nous avons noté une diminution par rapport à leur dose initiale, quinze jours après l'administration des comprimés.

L'administration des comprimés de Phényl Ethyl Biguanide Retard n'apporte donc pas de diminution notable des doses d'insuline.

Le nombre des accidents d'hypoglycémie a été relevé

Les différents stades de l'hypoglycémie ont été précisés :

Stade I

Faim impérieuse

Malaise léger ne nécessitant qu'un apport oral de sucre.

Pâleur et sueurs.

Stade II

Coma léger

Traitement oral difficile

Obnubilation.

Stade III

Coma profond avec troubles de la déglutition

Crise convulsive (nécessitant du Glucagon ou du Sérum glucosé).

Après avoir calculé la moyenne de ces accidents hypoglycémiques par semaine avant, pendant et après l'arrêt de l'administration des comprimés nous les avons reporté sur un tableau d'abord puis sur un graphique, tableau 6, graphique (VI).

1 - Avant l'expérience

Moyenne du nombre des accidents d'hypoglycémie :

- de Type I, 1,5 pour le groupe des enfants (A) recevant du DBIR.
- 5,5 pour le groupe des enfants (B) recevant des placébos.

2 - Pendant l'expérience

Moyenne du nombre des hypoglycémies

7 dans le groupe (A)

4,75 dans le groupe (B)

3 - Après l'expérience

Moyenne du nombre des hypoglycémies de type I par semaine

3 dans le groupe (A) recevant du DBIR,

5 dans le groupe (B) recevant des Placébos.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Cette moyenne a augmenté de 50 % chez les sujets recevant des comprimés de DBIR et diminué de 9 % chez les enfants recevant des comprimés de placebo.

Nous avons opéré de la même façon pour noter les variations du nombre des accidents d'hypoglycémie du type II en faisant la moyenne de ceux-ci par semaine avant, pendant et après l'administration des comprimés.

Moyenne par semaine du nombre des hypoglycémies au stade II

a - Avant la prise des comprimés :

0,5 pour les sujets du groupe (A) recevant des comprimés de DBIR

0 pour le groupe (B) recevant des placébos.

b - Pendant la prise des comprimés :

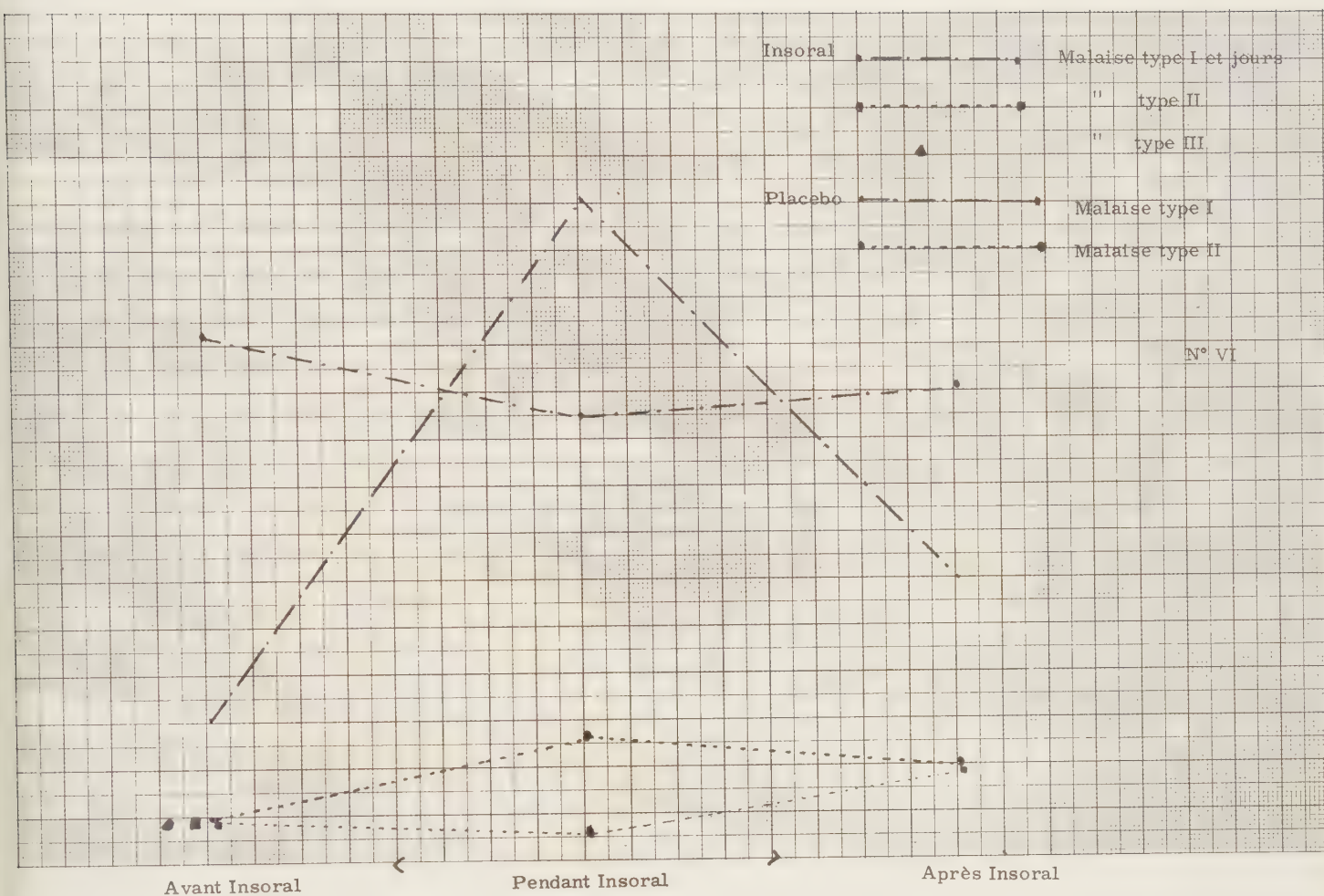
2,5 dans le groupe recevant du DBIR

0,5 dans le groupe recevant des placébos.

Insoral Placébo	Fain ou mal I	mal II	mal III	Cétose très légère	Cétose grave
1ère semaine avant expérience	1 5	0	1	5 10	
2e semaine avant expérience	2 6	1 0		5 5	
3e semaine expérience	7 4	0		8 8	
4e semaine expérience	11 12	2 0	2	4 4	
5e semaine expérience	5 3	2 0		5 6	
6e semaine expérience	5 0	1 1		7 5	
7e semaine après expé- rience	4 7	2 1		9 8	
8e semaine après ex- périence	2 3	1		5 10	

Tableau du Nombre des Accidents d'Hypoglycémies
et du nombre des Accidents de légère cétose.

Traitement du nombre des Hypoglycémies par semaine



c - Après l'arrêt de l'expérimentation

1 pour les enfants du groupe (A)

1 pour ceux du groupe (B).

La moyenne par semaine du nombre des accidents d'hypoglycémie au stade II

A donc augmenté de 50 %. Chez les enfants recevant du DBIR et de 100 %, chez les sujets du groupe recevant des placébos.

On ne peut cependant pas tirer de conclusion en faveur de l'administration des comprimés de Phényl Ethyl Biguanide.

Nous n'avons observé qu'un seul accident d'hypoglycémie au stade III à type de coma avant l'administration des comprimés.

Les accidents de légère cétose ont été relevés et après avoir calculé la moyenne de ceux-ci par semaine avant, pendant et après l'expérience, nous avons présenté nos résultats sur un tableau (6) et un graphique VII.

Nous n'avons pas eu à traiter pendant la période de notre étude d'accident de cétose grave.

Ainsi la moyenne des accidents de cétose par semaine est de :

a - Avant la prise des comprimés

5 pour les enfants du groupe A recevant du DBIR

7,5 pour les sujets du groupe B recevant des Placébos.

b - Pendant la prise des comprimés

6 pour le groupe A

5,75 pour le groupe B

c - Après l'arrêt de la prise des comprimés.

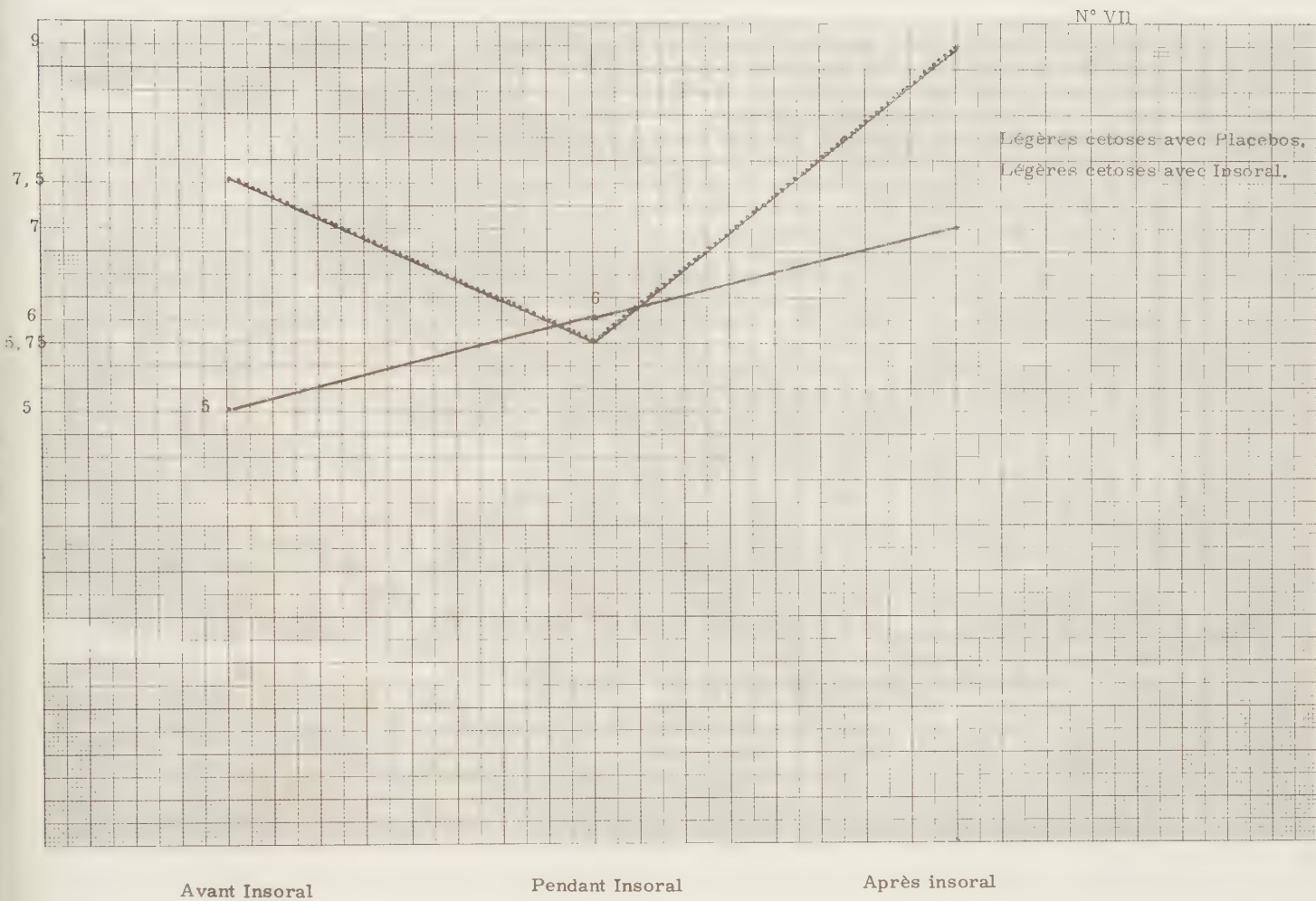
7 pour le groupe (A)

9 pour le groupe (B)

La moyenne par semaine des accidents de cétose a subi une augmentation de 16 % dans le groupe des enfants recevant des comprimés de DBIR. Et une augmentation de 28 % dans le groupe des enfants recevant des comprimés de placébos.

Il existe donc une très légère différence dans nos résultats au profit du groupe (A) ayant reçu des comprimés de DBIR ou (1.316 AN lot 1.070.

Tableau des moyennes du nombre de cetoses légères par semaine



T O L E R A N C E

De plus il est certain que la tolérance du produit a été parfaite :

Aucun trouble digestif n'a été rapporté, de plus tous les enfants ont très bien accepté la prise des comprimés.

Nous n'avons eu aucune variation notable du poids de nos sujets.

Des Examens Biologiques : furent pratiqués pour vérifier la non toxicité du nouveau produit expérimenté : tableau n° 7.

Cinq enfants furent désignés par tirage au sort :

Tests Hépatiques : Thymol Test

Kunkel Zinc, Kunkel Phényl

Cétavlon

Transaminases, Cholestérol.

Après l'expérimentation les tests hépatiques n'ont subi aucune modification.

Nous pouvons donc affirmer que la Phényl Ethyl Biguanide Instantanée Retard (aux doses employées : c'est-à-dire cinquante milligrammes par jour et par enfant).

N'est pas toxique.

Tests Hépatiques

23 mai 1966 (Avant expérience)

		53	56	66	89	93
Tests Hépatiques	Thymol test	7	19	11	19	15
	Kunkel Zinc.	11	62	25	24	24
	Kunkel Phényl	80	69	70	172	165
	Cetavlon	49	11	30	18	210
Transaminases	U.K.	22,8	16,5	11,25	12,30	11,25
	S.G.O. Mrosmol.	1,52	1,10	0,75	0,82	0,75
	U.K.	18	21,75	11,25	12,30	11,25
	S.G.P. Mrosmol.	1,2	1,45	0,75	0,22	0,75

Cholestérol

	28 juin 1966 (Après Expérience)					
		53	56	66	89	93
	Thymol test	5	17	11	11	20
Tests	Kunkel Zinc.	15	75	28	32	18
Hépatiques	Kunkel Phényl	59	60	51	210	95
	Cétavlon	36	20	35	25	149
Transaminases	S.G.O. U.K.	18	16,5	11,25	18	18
	S.G.P. Mrosmol.	1,10	1,10	0,75	1,2	1,2
	S.G.P. U.K.	11,25	18	13,5	11,25	24
	S.G.P. Mrosmol.	0,75	1,2	0,90	0,75	1,6
Cholestérol		2 g./l.	1,90g/l	1,50g/l	3 g/l.	2,40 g/l

C O N C L U S I O N

Ainsi nos conclusions rejoignent-elles celles qui avaient été tirées après l'expérimentation de l'action de la Méthyl Biguanide en 1959 sur le diabète Infantile.

Si la tolérance est parfaite, et s'il existe peut-être une très légère action sur la réduction du dosage insulinique :

L'absence d'effet, du moins aux doses employées sur l'instabilité du diabète : fréquence des accidents d'hypoglycémie et de cétose ne permet guère d'envisager une adjonction systématique de cette médication dans le traitement habituel du diabète infantile.

Il serait cependant intéressant de reprendre cette expérimentation avec des doses plus fortes de Phényl Ethyl Biguanide. Instantané Retard ou Insoral.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. THIEFFRY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - AZERAD et LUBETZKI. -

Traitement du diabète de l'adulte par la Dyméthyl Biguanide LA. 6.023
B.M. Sos. Hôp. Paris 1959, 132-136.

2 - AZERAD et LUBETZKI J. -

Traitement du diabète par le NN. Diméthyl Biguanide LA. 6.023.
Presse Médicale 1959 - 67, 765.

3 - AZERAD (E.). -

Le traitement du diabète de l'adulte par le NN. Diméthyl Biguanide.
L'Union médicale du Canada 92, novembre 1963, 1.251-1.259.

4 - BARCLAY (P.L.). -

Clinical evaluation of Phenformine (DBI) in office Practice.
J.A.M.A., octobre 1, 1960, 474-480.

5 - BOUR (H.), TUTIN (M.). -

Nouveaux médicaments anti-diabétiques.
Revue du Praticien 1962, XII, 123-1.126.

6 - BRUNEL (J.). -

Etude du traitement du diabète par le Phényl Ethyl Biguanide retard,
Thèse, Toulouse 1965.

7 - BUTTERFIELD W.J.H., WHICHELOW M.J. -

The hypoglycemic action of phenformine.
Diabètes, 1962, 11, 281.

8 - BUTTERFIELD (W.J.H.). -

Métabolisme et action physiopathologique des Biguanides.
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1964, 5°, 139.654

- 9 - BUTTERFIELD, DETTWYLER (W.). -
Mécanisme d'action de la phényl éthyl biguanide.
Le diabète, octobre 1964, 12, 229-237.
- 10 - BODO R. et MARKS H.P. -
Relation of Syntaline to carbolydrate metabolism.
J. Physiol. 1928, 65.783.
- 11 - CRAIG J.W., MILLER M. WOODWARD H., MERIK E. -
Influence of Phenylethyl biguanide on lactic, pyruvic and citric
acids in diabetics patients.
Diabètes, 1960, 9, 186-193.
- 12 - DEBRY G., ANZIANI, CHERRIER, LAURENT J. -
Etude de la lactacidémie à jeun chez les diabétiques traités par
le N-N-Diméthylbiguanide.
Le diabète, 1964, 12, 7, 239-245.
- 13 - DEUIL R. -
Les Biguanides dans le traitement du diabète.
Semaine Hôp. Paris, 1960, 36, TH. 729.
- 14 - DEUIL R., CREMER G. -
Cremer G., Phenyl-ethyl biguanide retard et traitement du diabète.
Europa Médica, 1962, 1, 2.
- 15 - DEUIL R., CREMER G., CAQUET R. -
Phenyl ethyl biguanide (DBI) et traitement du diabète.
Diabète, 1963, 11, 157-161.
- 16 - DEUIL R., CREMER G., DELOUX G. -
Deux ans de traitement du diabète sucré par le phényl éthyl biguanide
retard.
Diabète, 1964, 12, 8, 277-283.
- 17 - DUVAL D. -
Recherches pharmacologiques sur la N-N-Diméthylguanyl guanidine LA
6.023.
Thérapie 1959, 14, 70-78.
- 18 - FAJANS S.J. MOORHOUSE J.A. DOORENBOS H., Louis L.H. Conn. J.W. -
Metabolic effects of Phenyl biguanides in healthy subjects and in dia-
betics patients.
Clin. Res. 1958, 6, 252, Diabètes 1960, 9, 194.
- 19 - FEARNLEY G., RCHAKRABARTI R. -
The pharmalogical enhacement of blood fibinolitic activyti with
specialreference to Phenformine.
Rapport présenté à la séance de la section d'Angéologie de la Société
Belge de Cardiologie le 9 mars 1963.

- 20 - FEARNLEY G.R., CHACRABARTI R., HOCKING E.D. -

Phenformine in rheumatoid arthritis a fibrinolytic approach.
Lancet, 1965, 1, 7.375, 9-13.

- 21 - FORBATE N. et CLARKE D.W. -

The effect of Phenethyl Biguanide upon the metabolism of the isolated rat diaphragm.
Canad. J. Biochim. And. Physiologic. 1959, 37, 881-886.

- 22 - François R. -

Communication à la Société Lyonnaise de Pédiatrie 22 novembre 1959.

- 23 - FRANCK E., NOTHMAN M. et WAGNER A. -

Über die experimentelle und klinische Wirkung des Dekamethylen Diguanids.
Klin. Wehnsehr 1928, 7, 1996.

- 24 - GOTTLIEB A., DUBERSTEIN J., GELLER A. -

Phenformin acidosis.
New England J. Med. 1962. 267. 16. 806-809.

- 25 - GRODSKY G.M. KARAN J.H. PAVLATOS F., Ch, FORSHAM P.H. -

Réduction by phenformin of excessive insulin levels after glucose leading in obese and subjects.
Metabolism. 1963. 12. 4. 278-286.

- 26 - GUTTLRE F., PETERSEN B. KJELDSSEN K. -

The influence of phenformin on blood lactic acid in normal and diabetics subjects during exercise
Diabetes, 1963, 12, 420-423.

- 27 - GRANVILLE-GROSSMAN, CRAWFURDS, S. CROWLEY M.F. and BLOOM A. -

Further experience with oral therapie in diabetes.
British Med. Jour. 19, 1952, 2, 841.

- 28 - GUEST G.M.M. -

Diabetes Mellitus in early infancy treated without dietary restrictions.
Acta Paediadt. 1949, 38, 196.

- 29 - JACKSON R.L. et RAO T. -

Insuline requirements from infancy to adulthood of childrens with diabetes mellitus in good controle.
Am. J. Dis. of children 1953. 86. 339-341.

- 30 - KRALL L.P., WHITE P. et BRADLEY R.F. -

Clinical use of the guanides and their role in stabilizing juvenile type diabetes.
Diabetes 1958. 7. 468.

31 - KRALL. L.P. et CAMARINI, DAVALOS R. -

Clinical trials with DBI, a new non sulfonyllurea oral hypoglycemic agent.

Arc. Int. Med. 1958, 102, 25 - 31.

32 - KRALL L.P. et BRADLEY R.F. -

Clinical evaluation of formamidinyliminourée, a new Biguanide oral blood sugar lowering compound.

Comparaison with other hypoglycemic agents.

Arch. Int. Med. 1959. 50. 586.

33 - KRUGER F.A., SHILIMIAN T.G., GRUBS R.C., DAUFORTH N. -

Diabète 1960. 9. 170.

34 - LARCAN A. HURIET C. -

Indications du DBI dans le traitement du diabète.

Le Diabète. 1963. 129 - 131.

35 - LARCAN A. HURIET C. -

Etude clinique de la Phényl Ethyl Biguanide instantanée retard dans le traitement du diabète. A propos de 40 observations.

Le Diabète 1964. 12. 8. 285-287.

36 - LESTRADET H. -

Le problème des régimes chez les diabétiques. Evolution des conceptions physiologiques. Incidences thérapeutiques.

Presse Médicale. 1953, 61, 792.

37 - LESTRADET LABRAN GREGOIRE GOUT. -

Biguanide et Diabète juvénile. Première réunion annuelle de l'Association Européenne pour l'étude du diabète 20.22. IV 1965.

38 - LESTRADET BESSE, JEZEQUEL. -

Etude de l'action des substances hypoglycémiantes sur un groupe d'enfants diabétiques.

Presse Médicale 1957. 24. 553.

39 - LESTRADET BESSE BILLAUD. -

(Thèse 1960).

Essai de Traitement du diabète infantile par un dérivé Biguanide : La N.N. Diméthyl Guanyl Guanidine LA 6.023.

40 - LONGSCOPE Ch. WILLIAMS R.H. -

Phényl Ethyl Biguanide and Triglycéride synthesis.

Clinical Res. 1962. 10. 88.

41 - Mc. KENDRY J.B.R. KUWATI K. et RADO P.P. -

Clinical experience with DBI (Phenformine) in menagement of diabetes
J. Asso. Med. Canada 1959. 80. 773 778.

42 - MADISSON L.L. -

Unger. R.H.
Diabètes 1960. 9.202.

43 - MEHNERT H. -

4 Cong. Int. Ped.
Diab. Geneva. 1961. 1. 700.

44 - NIELSEN R.L., SWANSON H.E., TANNER, D.C., WILLIAMS R.O., CONNEL M. -

Arch. Int. Med. 1958. 101. 211.

45 - OTTO H. -

Int. Big symp Aachen G. Thème.
Studgart 1960, 97.

46 - POMERANSE MOURATOFF G.T. GADEK R.J., KING E.J., -

JaA M.A. 1959 171. 252.

47 - RADDING R.S. Mc HENRY J. NEELY W. LUMINS F.R. -

Phényl ethyl biguanide. Clinical experiences with timed disintegration
capsules in stables diabètes mellitus.
Metabolism 1962. 11. 404.

48 - RADDING R.S. ZIMMERMANN St. -

J. Phényl ethyl biguanide comparative study of tablets and timed-
desintegration capsules.
Metabolisme. 1961. 10. 238.

49 - SADOW H.S. BAXTER N. TELLER F. -

Phenformine : A biased but informed revue J. Maryland.
St. Med. Soc. 1962. 1. 76.

50 - SADOW H.S. -

A fundamental approach to hypoglycemic therapy.
Metabolism. 1963. 12. 4. 333. 345.

51 - STEINER D.F. WILLIAMS R.H. -

Respiratory inhibition and hypoglycemia by biguanide and Decamethylene
diguandine.
Bio. Chem. Biophys. Acta 1958. 30. 329.

52 - STERNE J. -

J. Mécanisme d'action des biguanides anti-diabétiques.
Presse Médicale 1964. 72. 1. 17. 19.

53 - STERNE J. -

L'action hypoglycémiant de la N.N. Diméthyl guanyl guanidine.
Therapy 1958. 13. 650-659.

54 - STERNE J. -

Du nouveau dans les anti-diabétiques.
La N.N. Dimethyl guanidine Maroc Medical Dec. 1957. 1.295.

55 - STERNE J. -

Traitement du diabète sucré par la N.N. Diméthyl guanyl guanidine
Therapy 1959. 14. 625. 630.

56 - TRANQUADA R.E. -

The mechanism of action of Phenyl biguanides (P.E.B.G.)
Proc. 4 th. Cong. International Diabetes Fed. 1961. 1. 716.

57 - TRANQUADAR E., BERNSTEIN S., MARTIN H.E. -

Irreversible lactic acidosis associated with Phenformine therapy
J. Amer. Med. Asso. 1963. 184. 14. 159. 164.

58 - TYBERGHEIM J.M. et WILLIAMS R.H. -

Metabolic effects of Phenethyl Biguanides, a new hypoglycemic compound.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1957. 95. 190.

59 - WALKER R.S. LINTON A.L. THOMSON W.S.T. -

Mode of action and side effects of Phenforminehydrochloride.
Brit. Med. J. 1960. 1567. 1569.

60 - WALKER R.S., HANNAH R. -

Experience with Phenformine.
A two years study. Diabetes 1961. 10. 275.

61 - WEIL An., LARSON Er., SERIF Gs. -

Asite of action of Phenethyl Biguanides, a hypoglycemic Biguanide.
Metabolisme : 1957. 311.

62 - WELLER C., LINDER M. -

Continuous blood glucose measurement in diabetics given Phenformin
timed-desintegration capsules.
Metabolisme ; 1961. 10. 669

63 - WELLER C., DONESA A., LINDER M. -

The Phenformine timed desintegration capsules (DBI TD.) in management
of previosly treated diabetics patients.
Metabolism 1962. 11. 11. 1.134. 1.140.

64 - WICK A.N. LARSON E.R., SERIF G.S. -

Asite of action of Phenethyl Biguanide a hypoglycemic compound.
J. Biol. Chem. 1958. 233. 296.

65 - WICK A.N. FAYMON J.L. STEWART C.J. -

Metabolism of beta-phenethyl biguanide.
Clinical Res. 1961. 9. 102.

66 - WARENBOURG M., JAILLARD J. -

Expérimentation clinique du DBI Dans le traitement du diabète.
A propos de 37 observations.
Lille Médical, 3e série 1965. X, 4. 447. 450.

67 - WILLIAMS Rh., TYBERGHEIM J.M., HYDE R.M., et NIELSEN R.L. -

Studies related to the hypoglycemic action of phenethyl Biguanide
a hypoglycemic. Biguanide.
Metabolism. 1957. 6. 311.

68 - WILLIAMS R.H. et STEINERT D.F. -

Summarisation of studies relatives to the mecanism of Phenethyl.
Biguanides hypoglycemia.
Metabolism 1957. VIII n° 4/11. 548-552.

69 - WILLIAMSON J.R., WALKER R.S. RENOLED A.E. -

Metabolic effects of Phenethyl biguanide (DBI°) on the isolated
perfused rat heart.
Metabolism. 1963. 12. 12. 1.141-1.152.

70 - SHEPERD H.G., Mc. DONALD H.S. -

Effects of Phenethyl Biguanides on serum inorganic phosphate..
Proc. Soc. Biol. Med. 1959. 102. 390.

71 - BESSE J. -

Colonies de vacances pour enfants diabétiques.
Thèse Paris 1955.



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13°
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62